

BA

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 INSTITUT NATIONAL  
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 PARIS



(11) N° de publication : 2.133.024  
 (A utiliser que pour le classement et les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national 71.12107  
 (A utiliser pour les paiements d'annuités les demandes de copies officielles et toutes autres correspondances avec l'INPI)

## (15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
 PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.  
 Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.  
 Publication de la délivrance ..... B.O.P.I. - «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

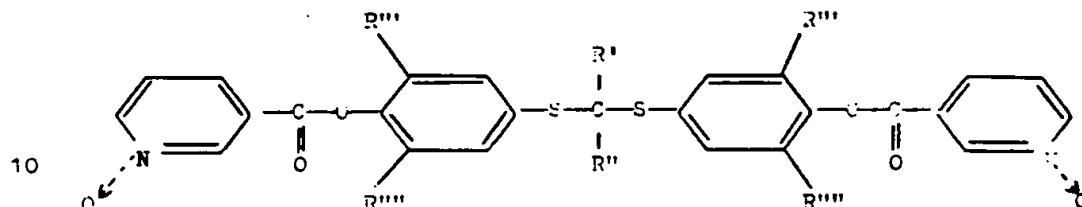
(54) Dérivés nicotiniques du probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-après :

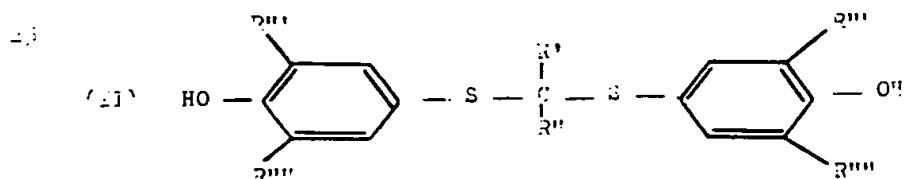


Dans cette formule, la fonction H-oxyle est facultative;  
 R<sup>1</sup> représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;  
 R<sup>2</sup> représente un reste méthyle ou éthyle;  
 R<sup>3</sup> représente un reste tertioxylique ou tertiobutylique;  
 R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène.

Ces composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypotenseur-thrombotiques et hypolipidémiantes.

L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son H-oxyle sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule générale ci suivante :



Dans laquelle R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> sont tels qu'ils ont été précisés précédemment.

La réaction est effectuée, si ce désiré, dans un liquide inert servant de solvant ou qui est, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-érylique, un biphényle cumulé, un H,N-dialcoolamide ou leurs dérivés en général, ou, au contraire, à une température supérieure à celle de l'ambiance comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On peut, au besoin, en présence d'une base destinée à fixer l'acidité de l'acide ou de l'anhydride dans la réaction le faire bouillir être.

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle aussi tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs ou arômatiques. On peut aussi utiliser un dérivé d'un métallique particulièrement instable dans l'eau, tel que le méthanol chloré.

#### Exemple 1

##### Bis(nicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

266 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triethylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et séche sous vide.

#### Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de 26 l'exemple I, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoxyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

#### Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinoyle par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyde de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoxyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(N-oxynicotinoxyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107

3

2133024

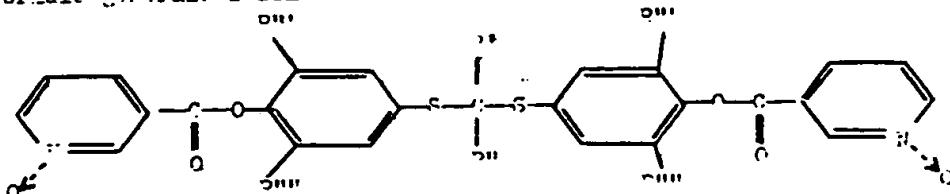
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2  
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1  
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitutifs des composés définis par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle la fonction  $\alpha$ -oxyde est facultative;  
 R' représente un reste alcoyle libér ou un atome d'hydrogène;  
 R'' représente un reste méthyle ou éthyle;  
 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;  
 R'''' représente un reste alcoyle libér;

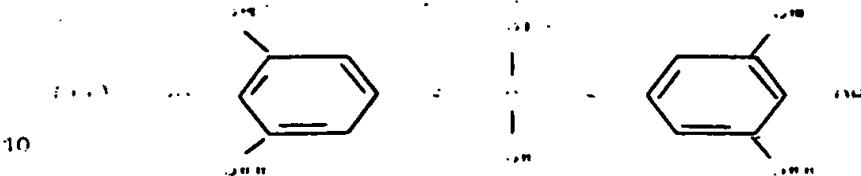
15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyl-4 Mtertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

- Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
- 20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
- 25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
- Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane
- 4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :
- 30 Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
- 35 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2
- 40 propane
- Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

*t*-*Bu*<sub>3</sub>*C(=O)N(c<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(=O)c<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2-ketane*

5°. Problème de substitution constituant dans l'action d'un halogénure ou d'un oxygénate (polyèdre tétraédrique) l'agent de la force N-normale sur un bisectionnant (hypothétic) élément d'ordre n+1 de la géométrie II infinitaire :



Dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont écrits si l'est dit dans la première revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 en amélioré par la présence  
dans le milieu réactif d'une base tertiaire ou d'une azine tertiaire  
ou d'un sulfure de tertiaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un alcool O-réarrangé du bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule II.